

LINEAMIENTOS BASICOS EN DISEÑO Y DESARROLLO DE PRODUCTOS COSMETICOS Y FARMACEUTICOS EN LA ETAPA DE PRE FORMULACION Y FORMULACION APLICANDO LOS PRINCIPIOS DE QUALITY BY DESING

**BASIC GUIDELINES DESIGN AND PRODUCT DEVELOPMENT IN
COSMETIC AND PHARMACEUTICAL FORMULATION STAGE OF
PRE AND PRINCIPLES APPLYING FORMULATION**

Yury Natalia Ramírez Ríos
Química Farmacéutica.
Código: 1301152

Director de Trabajo de Grado:
Ing.Freddy Leon Reyes, M.Ed

Articulo presentado como requisito para obtener el título de
Especialista en Gerencia Integral de Proyectos.

**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
FACULTAD DE INGENIERÍA
ESPECIALIZACIÓN EN GERENCIA INTEGRAL DE
PROYECTOS**

JUNIO DE 2016

LINEAMIENTOS BASICOS EN DISEÑO Y DESARROLLO DE PRODUCTOS COSMETICOS Y FARMACEUTICOS EN LA ETAPA DE PRE FORMULACION Y FORMULACION APLICANDO LOS PRINCIPIOS DE QUALITY BY DESING

BASIC GUIDELINES DESIGN AND PRODUCT DEVELOPMENT IN COSMETIC AND PHARMACEUTICAL FORMULATION STAGE OF PRE AND PRINCIPLES APPLYING FORMULATION

Yury Natalia Ramírez Ríos
Química Farmacéutica
Universidad Militar Nueva Granada.
Bogotá, Colombia
natalia903@gmail.com

RESUMEN

El presente artículo, pretende ilustrar los lineamientos básicos que pueden tenerse en cuenta en el diseño y desarrollo de un producto farmacéutico o cosmético, basado en la metodología Quality by Design propuesta por la ICH Q8, "Desarrollo de productos farmacéuticos". Se plantearon las etapas elementales que se deberían tener en cuenta para generar un plan de implementación de dicha metodología y se recomiendan algunos componentes que podrían estar incluidos en cada una de las etapas definidas. Se estableció que para la implementación de Quality by Design se deben integrar el conocimiento técnico-científico del producto, la experiencia del recurso humano y la empresa con un plan de gestión de riesgos, lo cual conllevaría a un conocimiento robusto y profundo de cada producto cosmético o farmacéutico que se desarrolle, cuando se implementa la metodología Quality by Design.

Palabras Clave: Cosmético, Producto farmacéutico, Quality by design, Preformulación, Formulación, riesgos.

ABSTRACT

This paper aims to illustrate the basic guidelines that can be taken into account in the design and development of a pharmaceutical or cosmetic product, based on Quality by Design methodology proposed by the ICH Q8, "Development of pharmaceutical products." the elementary stages that should be taken into account to generate a plan for implementing this methodology were raised and some components that could be considered recommended in each of the steps defined. It was established that for the implementation of Quality by Design should integrate the technical and scientific product knowledge expertise of human resources and the company with a plan risk management, which would lead to a robust and thorough knowledge of each cosmetic product or pharmacist to develop following the methodology Quality by Design.

Keywords: Cosmetic, pharmaceutical product, Quality by design, Preformulation, Formulation, risks.

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es reconocida como una de las más exigentes en cuanto al cumplimiento de estándares de calidad, considerando la criticidad de los productos que elabora [3], se destaca por ser un sector altamente regido por normatividades enfocadas a resguardar la calidad de sus productos durante todas sus etapas productivas.

El adecuado desarrollo de productos es uno de los pilares fundamentales de procesos de productivos de cosméticos y medicamentos, a partir del cual se plantean la formulación, proceso productivo, especificaciones de control de calidad, materiales de envase y empaque y estudios de estabilidad; condiciones que deben estar debidamente sustentadas bajo un proceso científico que justifique cada factor dentro del proceso que lleva a la comercialización exitosa de este tipo de productos.

Bajo esta perspectiva, entes reguladores, profesionales del ámbito salud, gobiernos, industria farmacéutica y cosmética, entre otros, han unido esfuerzos con el fin de mejorar la competitividad a nivel industrial, que optimice procesos, para garantizar la seguridad de los usuarios de este tipo de productos.

Quality by Design (QbD) es un acercamiento sistemático al desarrollo farmacéutico, que parte de objetivos predefinidos, haciendo énfasis en el conocimiento del producto y en la comprensión y el control de los procesos. En este sentido, QbD se fundamenta en el empleo de ciencia verificable y en la toma de decisiones en función de la gestión del riesgo en calidad. De esta forma se fortalece el aseguramiento de la calidad, al no limitarlo a la ausencia de desviaciones sino a una práctica que reduce integralmente el potencial de ocurrencia de las no conformidades sobre la base del conocimiento de las variables del producto y de su proceso productivo [5].

Teniendo en cuenta el aporte que significa su implementación, en términos del cumplimiento de exigencias como validación de procesos productivos, el enfoque de QbD forma parte integral de guías tales como las ICH Q8, “Desarrollo de productos farmacéuticos” , ICH Q9, “Gestión del riesgo en calidad” e ICH Q10, “Sistema de calidad farmacéutico” , donde la calidad del producto es incorporada en cada una de las etapas del ciclo de vida del producto, tal como se demuestra en el conjunto de guías sobre PQLI (product quality lifecycle implementation) promulgadas por la International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) [3].

Igualmente, es necesario disponer de un adecuado conocimiento de los conceptos teóricos y los aspectos prácticos asociados al tipo de producto, en donde la experiencia de quien desarrolla el producto es determinante. Esto servirá de base para identificar los atributos críticos de calidad del producto (CQA, critical quality attribute), los atributos críticos de los materiales de partida (CMA, critical material attribute) y los parámetros críticos de control del proceso (CPP, critical process parameter), para efectuar los análisis de riesgo de producto y proceso y para planear el conjunto de actividades de desarrollo de productos que se consideren pertinentes [3]

En el ámbito farmacéutico, tanto la gestión del conocimiento como la gestión del riesgo han sido la base de diferentes guías técnicas para el desarrollo del producto, el aseguramiento de la calidad y la productividad. Estas han catalizado progresivamente la evolución de la industria farmacéutica desde la producción en masa y poco flexible hacia la innovación en productos y procesos, evidenciada hoy por hoy en la solución de retos como la personalización de tratamientos farmacológicos, el control de procesos productivos en tiempo real y la demanda variable en el consumo de medicamentos [5].

La información de los estudios del desarrollo farmacéutico puede ser base para la administración del riesgo de la calidad. Es importante reconocer que la calidad no puede ser probada en productos [1].

La calidad debe ser construida en el diseño. Los cambios en la formulación, fabricación y procesos durante el desarrollo y la gestión del ciclo de vida deben ser considerados como oportunidades para adquirir conocimientos adicionales y además establecer el apoyo del espacio de diseño [1].

Del mismo modo, la inclusión del conocimiento relevante obtenido a partir de experimentos dan resultados inesperados que también pueden ser útiles [1].

Para el caso colombiano, la implementación de QbD significaría un aporte para lograr una industria farmacéutica a la vanguardia de las tendencias globales y competitiva en el contexto de la apertura económica que experimenta el país, porque aunque se posiciona como cuarta en Latinoamérica después de Brasil, México y Argentina, y agrupa aproximadamente a 217 empresas, su contribución al valor agregado de la manufactura nacional es limitada y su tasa de apertura exportadora se ha estancado desde el año 2010 (Asociación Nacional de Empresarios de Colombia - ANDI, 2014; Arcila,2011),lo que se ha atribuido entre otros, a su baja capacidad de innovación relacionada con problemas tecnológicos de diversa índole en el Sistema de Aseguramiento de la Calidad, el área de desarrollo e innovación y el perfil exportador de los laboratorios[5].

A través del siguiente artículo, se pretende estructurar los lineamientos para el diseño y desarrollo de productos cosméticos y farmacéuticos según la ICH Q8 (R2) PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT, teniendo en cuenta la aplicación a nivel empresarial en el sector farmacéutico y cosmético.

1. MATERIALES Y MÉTODOS

1.1. Estructuración del diseño y desarrollo de productos cosméticos y farmacéuticos

Durante la etapa inicial del diseño y desarrollo se debe tener ciertos lineamientos claros, tales como los requisitos del cliente, para focalizar el producto de acuerdo a estos requerimientos y cumpliendo con los estándares de calidad en cada etapa del proceso. Se puede tomar la siguiente base:

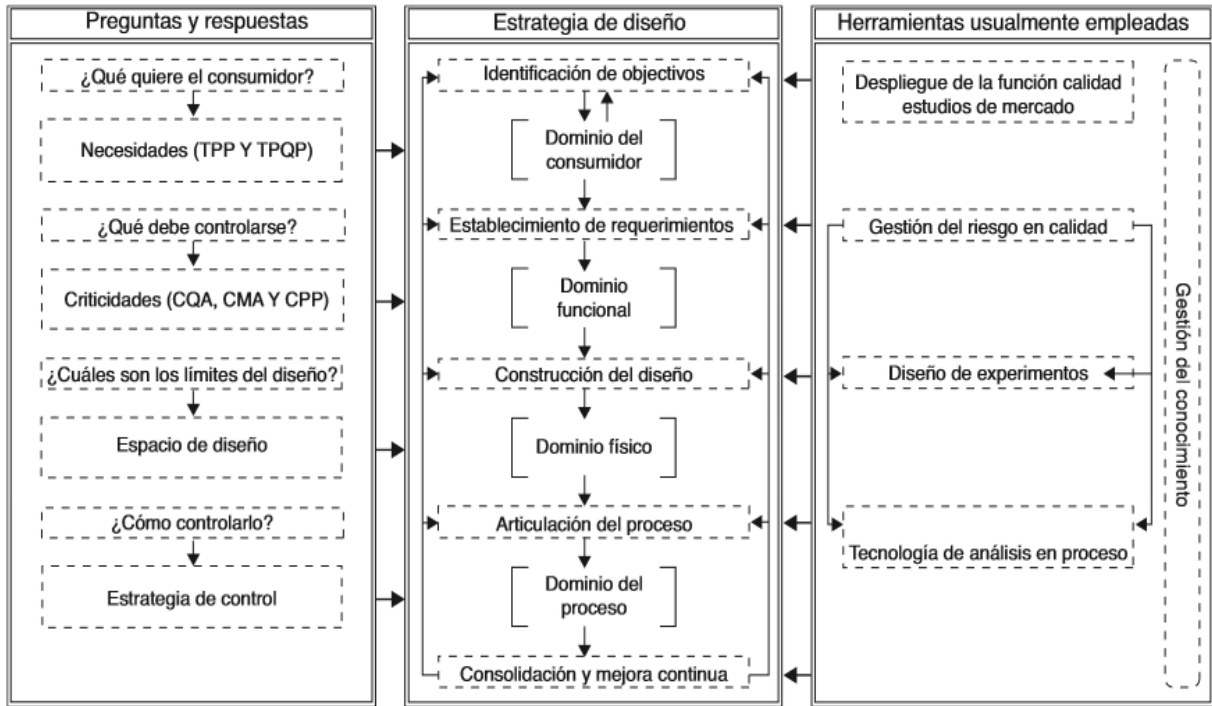


Grafico 1. Requisitos Generales

Fuente: La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica [5].

El concepto de QbD, pretende integrar las prácticas de aseguramiento de la calidad, dentro de la etapa de diseño y desarrollo, a fin de que los errores a nivel productivo tiendan a cero, con la implementación de un sistema de mejora continua.

La etapa de planificación del desarrollo, se convierte en el sostén del producto, ya que en esta etapa la investigación bibliográfica, recopilación de información de excipientes, principios activos, procesos de manufactura, el diseño de experimentos y experiencias previas, deberían tener la robustez suficiente, para minimizar el proceso experimental y el número de ensayos en laboratorio.

Bajo esta perspectiva se hace necesario una planificación y planteamiento secuencial del desarrollo de producto, que permita, ejecutar procesos lógicos, que arrojen resultados de valor científico.

Dentro de las sugerencias de planificación y factores claves a tener en cuenta, se recomienda, que dentro de la metodología ejecutada se documenten las siguientes etapas:

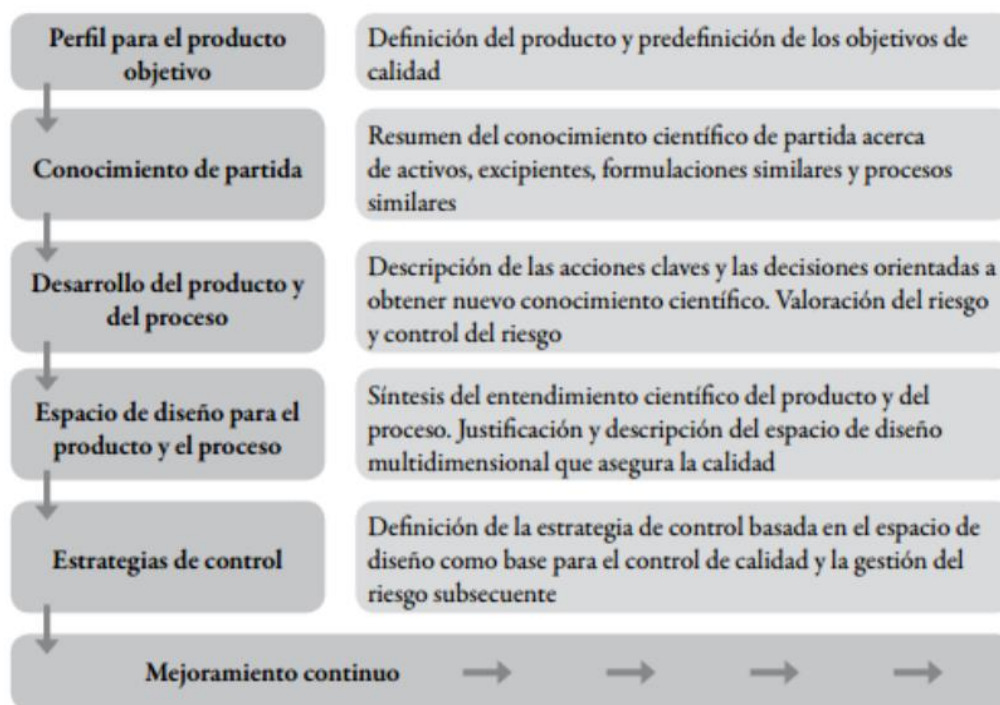


Grafico 2. Metodología de calidad basada en el diseño QbD para el desarrollo de productos.

Fuente: Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas masticables [3].

1.2 Preformulación

Es la investigación de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de un principio activo sólo o cuando se combina con excipientes, con el objetivo de generar información útil para la formulación en el desarrollo de una forma de forma de dosificación estable y biodisponible [4].

La investigación de escritorio incluye toda la documentación pertinente siendo recogido y evaluado antes de la iniciación de cualquier actividad de laboratorio [1].

1.2.1. Evaluación de componentes básicos de un producto farmacéutico y/o cosmético y su interacción

Para esta etapa se sugiere realizar una evaluación a nivel fisicoquímico, microbiológico y biológico de los posibles componentes del producto farmacéutico y/o cosmético a desarrollar.

1.2.1.1 Principio activo o Ingrediente Funcional

Las propiedades físico-químicas y biológicas de la sustancia farmacológica que pueden influir en el rendimiento del producto farmacéutico y su fabricación (por ejemplo, propiedades de estado sólido), deben ser identificadas y discutidas [1].

Se sugiere llevar a cabo una caracterización del principio activo o ingrediente funcional donde se puede utilizar la siguiente matriz:

Tabla 1. Principales parámetros de evaluación fisicoquímicos y/o biológicos de Principios activos y/o Ingredientes funcionales

PROPIEDAD (FISICOQUIMICA, MICROBIOLOGIA Y/O BIOLOGICA	REQUERIMIENTO SEGÚN FORMA DE ADMINISTRACION O APLICACION	ALTERNATIVAS DISPONIBLES
Solubilidad acuosa		
pKa		
Solubilidad en solventes		
Estabilidad en solución y en estado sólido		
Contenido de agua		
Tamaño de partícula		
Polimorfismo		
Actividad biológica		
Permeabilidad		
Estabilidad (Temperatura, Humedad relativa, fotosensibilidad, procesos productivos)		
pH de estabilidad		
Incompatibilidades		
Impurezas		
Farmacocinética		
Farmacodinamia		
Toxicidad		
Mecanismo de acción		
Dosis de formulación		
Parámetros microbiológicos		

Estas propiedades podrían estar interrelacionadas y podría ser necesario que sean consideradas a la hora de ser combinadas [1].

Para evaluar cada parámetro referenciado en la Tabla 1. Principales parámetros de evaluación fisicoquímicos y/o biológicos de Principios activos y/o Ingredientes funcionales, se deben escoger los métodos de análisis adecuados, y estos métodos de análisis deberían arrojar información útil acerca del comportamiento del principio activo o ingrediente funcional en las condiciones controladas de la prueba.

Dentro de los posibles métodos a usar para la caracterización de parámetros fisicoquímicos, microbiológicos y/o biológicos de Principios activos y/o Ingredientes funcionales se pueden realizar pruebas analíticas y/o fisicoquímicas que permitan

evaluar parámetros como hidrólisis, oxidación, fotólisis, solubilidad de fases, Calorimetría diferencial de barrido, entre otros, que se tengan establecidos, para determinar las condiciones de potencial riesgo en la formulación del producto.

La compatibilidad de la sustancia de fármaco (Principio activo) con excipientes debe ser evaluado. Para los productos que contienen más de una sustancia de fármaco (más de un principio activo), la compatibilidad de las sustancias farmacológicas entre sí también deben ser evaluadas [1].

1.2.1.2 Los excipientes

Los excipientes elegidos, su concentración, y las características pueden influir el rendimiento del producto farmacéutico (por ejemplo, la estabilidad, biodisponibilidad) o de fabricación, debe ser discutido en relación con la función correspondiente de cada excipiente [1].

Se deben evaluar la compatibilidad de excipientes con otros excipientes [1], y de estos con el principio activo o ingrediente funcional.

La capacidad de excipientes (por ejemplo, antioxidantes, potenciadores de la penetración, agentes disgregantes, agentes de control de la liberación) para proporcionar su funcionalidad prevista, a lo largo de la vida útil pretendida del producto farmacéutico, también debe ser demostrada. La información sobre el rendimiento del excipiente puede ser utilizada, en su caso, para justificar la elección y la calidad atributos del excipiente, y para apoyar la justificación de la especificación del medicamento. Información para apoyar la seguridad de los excipientes, en su caso, debe ser referenciada [1].

Dentro de los parámetros más relevantes que pueden evaluarse excipientes, se podría documentar información técnica acerca de:

Tabla 2. Principales parámetros de evaluación fisicoquímicos y/o biológicos de excipientes

PROPIEDAD (FISICOQUIMICA/ MICROBIOLOGICA)	REQUERIMIENTO SEGÚN FORMA DE ADMINISTRACION O APLICACION	ALTERNATIVAS DISPONIBLES
Solubilidad		
Contenido de agua		
Tamaño de partícula		
Polimorfismo		
Actividad biología		
Permeabilidad		
Estabilidad (Temperatura, Humedad relativa, fotosensibilidad, procesos productivos)		

pH de estabilidad		
Incompatibilidades		
Impurezas		
Funcionalidad en la formulación		
Concentración recomendada según Bibliografía		
Parámetros microbiológicos		

1.2.1.3 Evaluación de compatibilidad de Principios activos o Ingredientes funcionales con los excipientes

El éxito en la formulación de un preparado farmacéutico sólido estable y eficaz depende de una cuidadosa selección de los excipientes que se le añadirán para facilitar la administración, conseguir una liberación y una biodisponibilidad mantenidas y proteger el fármaco de la degradación [2]. El principio anterior puede aplicarse de igual manera para las demás formas farmacéuticas.

En el caso de productos cosméticos, se recomienda también seguir un estudio de compatibilidad de los ingredientes funcionales, con los demás excipientes de la fórmula.

Los estudios de compatibilidad pueden realizarse con mezclas 50-50 de cada excipiente con el principio activo y/o ingrediente funcional, y someter dicha mezcla a condiciones según se considere necesario, para acelerar cualquier tipo de interacción que puede ser posteriormente identificada por métodos físicos o químicos.

1.3 Formulación del Producto farmacéutico y/o Cosmético

El proceso de formulación de productos cosméticos y farmacéuticos, debe originar un desarrollo racional, que genere valor a nivel productivo, donde se gesten formas cosméticas y farmacéuticas estables, escalables a nivel industrial, con altos estándares de calidad y biodisponibles, para que se dé el adecuado uso y efecto esperado por el consumidor.

Los entregables esperados del desarrollo de un producto farmacéutico o cosmético deben contener:

- Fórmula maestra
- Protocolo de manufactura
- Técnicas de análisis debidamente validadas
- Especificaciones de control de calidad
- Información de almacenamiento y transporte
- Información de uso del producto

El objetivo del desarrollo farmacéutico es diseñar un producto de calidad y que su proceso de fabricación entregue constantemente el rendimiento previsto del producto. La información y los conocimientos adquiridos en el desarrollo farmacéutico, estudios y experiencia en la fabricación proporcionan la comprensión científica para apoyar el establecimiento del espacio de diseño, especificaciones y controles de fabricación [1].

Los estudios de desarrollo farmacéutico y la fabricación de lotes primarios son elementos esenciales para el enfoque de la ciencia basado en el riesgo para establecer los atributos críticos de calidad (CQA) de los Productos farmacéuticos terminados (FPP) y los parámetros críticos del proceso de fabricación (CPP) [2].

Un resumen debe proporcionarse para describir el desarrollo de la formulación, incluyendo la identificación de los atributos que son críticos para la calidad del producto, teniendo en consideración el uso previsto y la vía de administración [1].

Toda la evolución del diseño y desarrollo del producto, debe ser debidamente documentada, con fines de gestión del conocimiento, donde cada material y proceso utilizado, debe estar justificado, cumpliendo la funcionalidad para la cual fue concebido dentro del producto.

Si bien todos los componentes de una formulación para un producto farmacéutico y todas las etapas involucradas en su fabricación tienen el mismo nivel de importancia en su calidad, algunos de ellos resultan determinantes. Por tal razón, la metodología QbD requiere su identificación y el grado de detalle con el que se realice, depende de la conveniencia en desglosar cada análisis en particular [3]

La información de estudios comparativos in vitro (por ejemplo, disolución) o estudios comparativos in vivo (por ejemplo, bioequivalencia) que una formulación clínica a la propuesta formulación comercial debe resumirse y una referencia cruzada a los estudios (con números de estudio) debe ser proporcionada [1].

Durante la etapa de desarrollo, se debería tener un flujo de entregables, que contengan el desglose de actividades previamente estructuradas, que permitan la fácil trazabilidad del proceso:

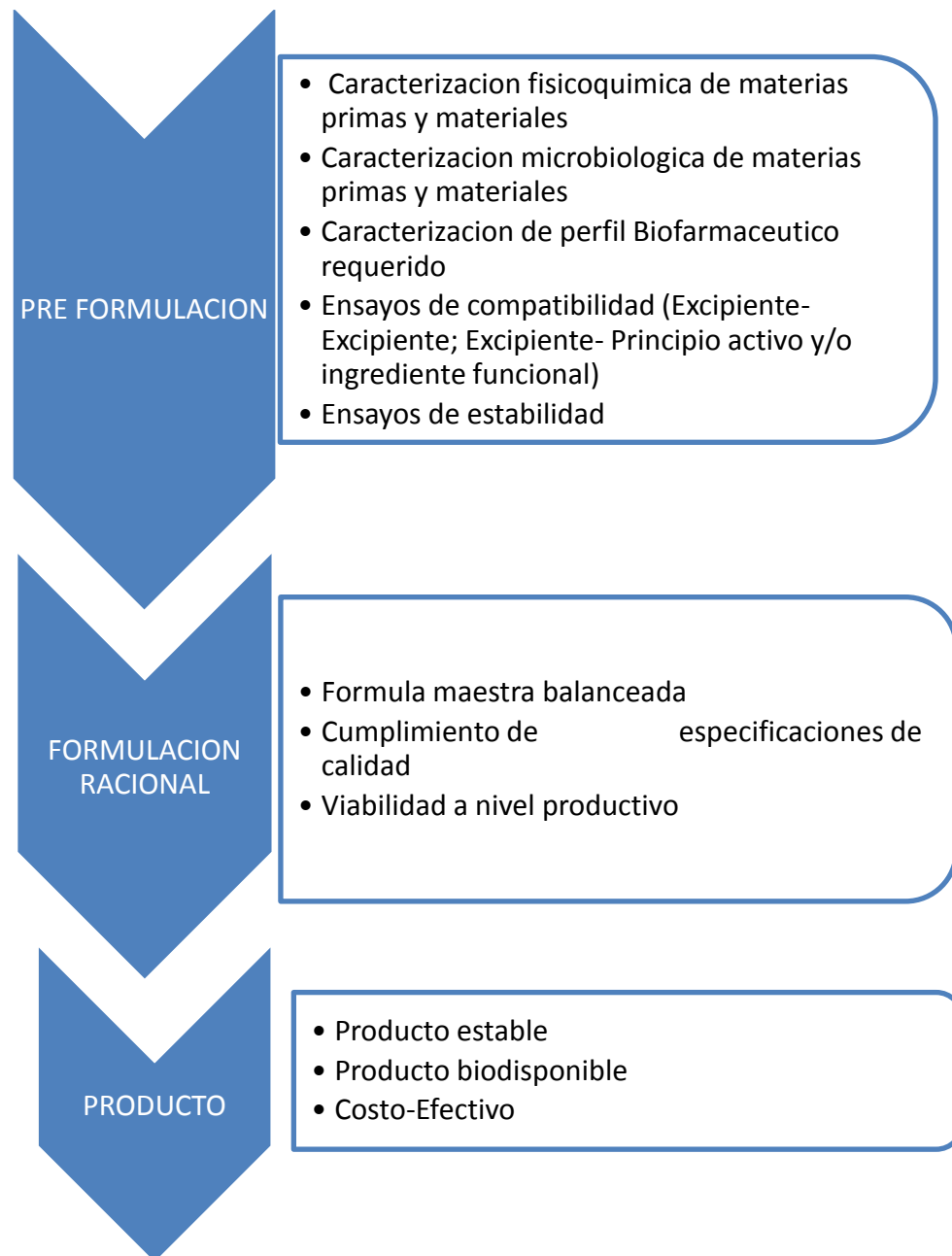


Grafico 3. Principales etapas para desarrollo de productos cosméticos y farmacéuticos

Durante las etapas de preformulación y formulación se debería contar con información documentada acerca de cómo llevar a cabo cada una de las actividades que compone el entregable, enfocando los esfuerzos a la obtención de un producto que cumpla requisitos planteados.

La información técnica que contenga la documentación del producto, debería ser revisada, verificada y validada, a fin de contar con procesos fácilmente controlables.

1.3.1 Caracterización de atributos microbiológicos

La seguridad y eficacia del producto a nivel microbiológico, se genera desde su formulación, por lo cual el grado de aceptabilidad de microorganismo en el producto, partirá de la naturaleza de la forma farmacéutica o cosmética.

A grandes rasgo, la conservación de los atributos microbiológico del producto, dependerá de la correcta elección del material de envase y empaque, de las buenas prácticas de manufactura, almacenamiento y distribución, y el correcto uso según indicaciones por parte del paciente.

Siempre que sea aceptable, una garantía añadida consiste en incorporar una sustancia antimicrobiana o un conservante a la formulación [2].

Según la ICH 8 R2, se debe justificar la razón para no realizar las pruebas de límites microbianos de los productos no estériles y la selección y la eficacia de sistemas conservantes en productos que contienen conservantes antimicrobianos.

Cuando un conservante antimicrobiano se incluye en la formulación, la cantidad utilizada debe justificarse mediante la presentación de resultados de los estudios del producto formulado con diferentes concentraciones del conservante (s) para demostrar la baja concentración necesaria. La eficacia del agente debe justificarse y ser verificado por estudios adecuados [6]. Se recomienda que las metodologías para llevar a cabo dichos estudios, procedan de farmacopeas oficiales.

El enfoque correcto de la conservación se basa en dos principios. El primero es que no debe añadirse un conservante a un producto para enmascarar alguna posible deficiencia del proceso de fabricación y el segundo es que el conservante debe ser una parte esencial de la formulación, elegido para proporcionar protección en ese caso concreto [2].

1.3.2 Caracterización de atributos críticos de calidad (CQA)

Un Atributo crítico de calidad (CQA) es una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe estar dentro de un límite apropiado, gama o distribución para asegurar la calidad del producto deseado [1].

Los atributos críticos de calidad dependerán de cada forma farmacéutica o cosmética y pueden comprender la caracterización de granulados, uniformidad de contenido del principio activo o ingrediente funcional, pH, tamaño de partícula de materias primas, polimorfismo, contenido microbiológico, coeficiente de partición, entre otros que el formulador considere de particular interés para obtener el desempeño esperado del producto.

1.3.3 Caracterización del Espacio de Diseño

Según la ICH Q8, el espacio de diseño se define como la combinación multidimensional y la interacción de las variables de entrada (e. g., atributos de las materias primas), y parámetros del proceso que proveen el aseguramiento de calidad [3].

Para establecer un espacio de diseño, se deberá adecuar un diseño de experimento multivariable, que permita definir y caracterizar las interacciones multidimensionales de las variables que hacen del producto y del proceso.

1.4 Estrategias de control

Una estrategia de control está diseñado para asegurar que un producto de calidad requerido será producido constantemente [1].

Es importante resaltar que todas las etapas asociadas a QbD convergen en el desarrollo de una estrategia de control, relacionada directamente con el nivel de entendimiento del proceso. Por ello dicha estrategia evoluciona a medida que incrementa la experiencia en la manufactura de manera que puede ser modificada, removida o complementada con nuevos controles. Así, una vez que el producto ha sido desarrollado y transferido para la producción a escala industrial, se genera información que hace necesaria la aplicación de nuevas evaluaciones del riesgo a la profundidad pertinente debido a que se dispone de otras fuentes que ofrecen oportunidades para identificar riesgos, como por ejemplo el sistema de monitorización del desempeño y de la calidad o el sistema de manejo de acciones correctivas y preventivas [5].

La estrategia de control partirá del conocimiento científico obtenido durante el establecimiento del espacio de diseño y deberá estar incluido en el plan de gestión de riesgos.

1.5 Plan de Gestión de Riesgos

La Gestión de los Riesgos del Proyecto incluye los procesos para llevar a cabo la planificación de la gestión de riesgos, así como la identificación, análisis, planificación de respuesta y control de los riesgos de un proyecto. Los objetivos de la gestión de los riesgos del proyecto consisten en aumentar la probabilidad y el impacto de los eventos positivos, y disminuir la probabilidad y el impacto de los eventos negativos en el proyecto [8].

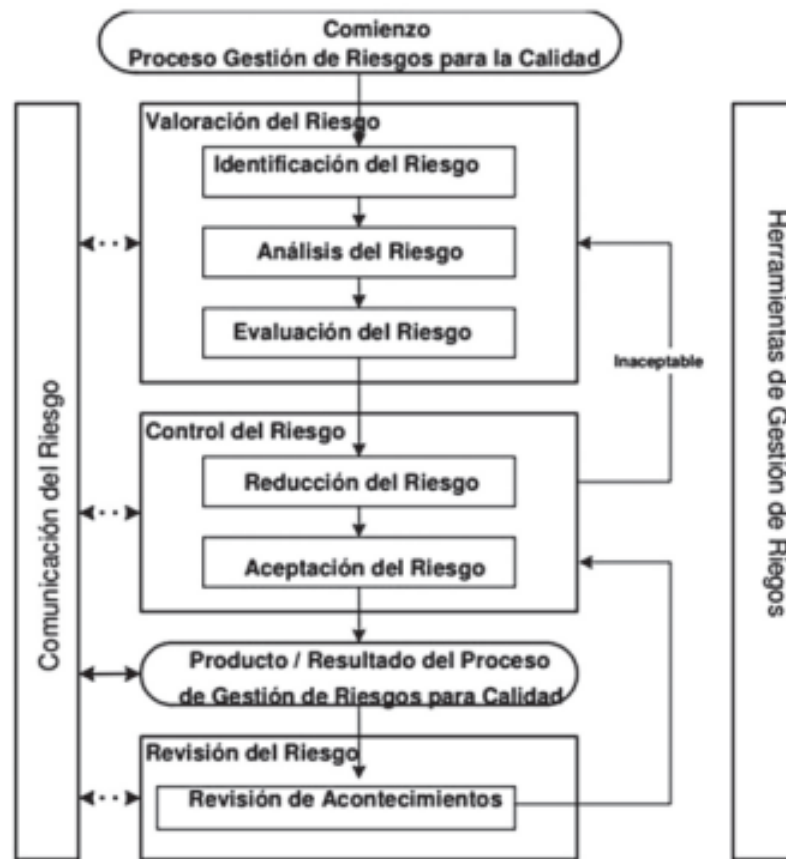


Grafico 4. Visión general de un proceso de gestión de un riesgo para la calidad.
Fuente: Manejo de riesgos de calidad [10].

Se recomienda llevar a cabo la secuencia lógica de pasos que se describe a continuación, para desarrollar el plan de gestión de riesgos del proyecto de preformulación y formulación de productos cosméticos y farmacéuticos:

1.5.1 Juicio de Expertos

Para asegurar una definición exhaustiva del plan de gestión de riesgos se debe recabar el juicio y la experiencia de grupos o individuos con capacitación o conocimientos especializados en el tema en cuestión, como por ejemplo:

- La dirección general,
- Los interesados del proyecto,
- Los directores de proyecto que han trabajado en otros proyectos en el mismo ámbito (de manera directa o a través de las lecciones aprendidas),

- Expertos en la materia (SMEs) en el ámbito de los negocios o de los proyectos,
- Grupos de la industria y asesores y
- Asociaciones profesionales y técnicas [8].

1.5.2 Identificación de Riesgos

Identificar los Riesgos es el proceso de determinar los riesgos que pueden afectar al proyecto y documentar sus características. El beneficio clave de este proceso es la documentación de los riesgos existentes y el conocimiento y la capacidad que confiere al equipo del proyecto para anticipar eventos [8]. Se puede recurrir a varias herramientas y técnicas tales como tormenta de ideas, análisis FODA, análisis de supuesto, entre otras. Por la naturaleza de los productos, se recomiendan las siguientes técnicas en la identificación de riesgos:

- Revisiones a la Documentación: Puede efectuarse una revisión estructurada de la documentación del proyecto, incluidos los planes, los supuestos, los archivos de proyectos anteriores, los acuerdos y otra información. La calidad de los planes, así como la consistencia entre dichos planes y los requisitos y supuestos del proyecto, pueden ser indicadores de riesgo en el proyecto [8]
Para este paso se debería recurrir a la documentación de las etapas de investigación de escritorio, desarrollo de la formulación y demás bibliografía y soporte científico que se ha recopilado.
- Juicio de Expertos: Los expertos con la experiencia adecuada, adquirida en proyectos o áreas de negocio similares, pueden identificar los riesgos directamente [8]. En la formulación de productos farmacéuticos y cosméticos, es de gran valor el conocimiento técnico- científicos del formulador y de los expertos que puedan aportar al proyecto.

Una vez se tengan identificados los riesgos concernientes a los procesos de preformulación y formulación del producto, estos se deben documentar de manera adecuada, para posteriormente realizar su análisis, y plantear las estrategias de control que se tendrán previstas.

Se sugiere que los riesgos identificados se documenten en una matriz que contenga la siguiente información:

Tabla 3. Matriz de Identificación de Riesgos

ETAPA	CODIGO DE RIESGO	DESCRIPCION DE RIESGO	CAUSA RAIZ	EFEECTO

Las etapas pueden estar referidas a:

- Preformulación
- Evaluación de componentes básicos de un producto farmacéutico y/o cosmético

- Evaluación de compatibilidad del principio activo o ingrediente funcional con los excipientes
- Desarrollo de la formulación
- Caracterización de atributos críticos de calidad
- Caracterización del espacio de diseño.

Las etapas son las que se tengan definidas para la preformulación y formulación de productos farmacéuticos y cosméticos.

De cada una de las etapas se pueden desprender riesgos potenciales para la integridad del producto que se está desarrollando.

Como buena práctica, es recomendable asignar un código o nomenclatura a cada riesgo, para posteriores referencias del mismo.

La descripción del riesgo se refiere al evento que se considera podría materializarse, y puede responder a la pregunta ¿Que podría salir mal?

La causa raíz, puede identificarse a través de varias técnicas tales como, Diagrama de Ishikawa o diagrama de espina de pez, Tormenta de ideas, Cinco porque, entre otras, que se tengan previamente definidas o que se consideren puedan ayudar a identificar la causa raíz de manera correcta.

Una vez se determina la causa raíz, se debe identificar los efectos del riesgo, los cuales están referidos a las consecuencias que podría tener la materialización del riesgo.

1.5.3 Análisis cualitativo de Riesgos

Realizar el Análisis Cualitativo de Riesgos es el proceso de priorizar riesgos para análisis o acción posterior, evaluando y combinando la probabilidad de ocurrencia e impacto de dichos riesgos [8]

Evalúa la prioridad de los riesgos identificados a través de la probabilidad relativa de ocurrencia, del impacto correspondiente sobre los objetivos del proyecto si los riesgos llegaran a presentarse, así como de otros factores, tales como el plazo de respuesta y la tolerancia al riesgo por parte de la organización, asociados con las restricciones del proyecto en términos de costo, cronograma, alcance y calidad [8]

El análisis cualitativo de riesgos es un factor de suma importancia para priorizar los riesgos sobre los cuales se plantearan las estrategias de control del proceso.

Cabe destacar, dentro de las herramientas y técnicas para realizar el análisis cualitativo de riesgos:

- Evaluación de probabilidad e impacto de los riesgos: La evaluación de la probabilidad de los riesgos estudia la probabilidad de ocurrencia de cada riesgo específico. La evaluación del impacto de los riesgos estudia el efecto potencial de los mismos sobre un objetivo del proyecto, tal como el cronograma, el costo, la calidad o el desempeño, incluidos tanto los efectos

negativos en el caso de las amenazas, como los positivos, en el caso de las oportunidades [8].

- **Matriz de Probabilidad e Impacto:** Los riesgos se pueden priorizar con vistas a un análisis cuantitativo posterior y a la planificación de respuestas basadas en su calificación. Las calificaciones se asignan a los riesgos en base a la probabilidad y al impacto previamente evaluados [8].
- **Evaluación de la Calidad de los Datos sobre Riesgos:** es una técnica para evaluar el grado de utilidad de los datos sobre riesgos para llevar a cabo la gestión de los mismos. Implica examinar el grado de entendimiento del riesgo y la exactitud, calidad, fiabilidad e integridad de los datos relacionados con el riesgo [8].
- **El juicio de expertos:** es necesario para evaluar la probabilidad y el impacto de cada riesgo, para determinar su ubicación dentro de la matriz de probabilidad e impacto [8].

Con base en la documentación recolectada en las etapas de preformulación y formulación, y el juicio de expertos, se sugiere cualificar los riesgos de cada etapa con evaluación de probabilidad e impacto de los riesgos.

Los riesgos se pueden evaluar a través de entrevistas o reuniones con participantes seleccionados por estar familiarizados con las categorías de riesgo incluidas en la agenda. Entre ellos se incluyen los miembros del equipo del proyecto y expertos que no pertenecen al proyecto [8].

Para cada riesgo se debe estimar la probabilidad de ocurrencia (P) y el Impacto (I) sobre la integridad del producto.

Tabla 4. Probabilidad e Impacto de Riesgos

PROBABILIDAD DE OCURRENCIA		IMPACTO	
Muy baja	La posibilidad de ocurrencia es insignificamente probable para productos similares (< 5%)	Muy bajo	Su ocurrencia no tiene mayor relevancia frente al producto (costo, calidad, alcance)
Baja	La posibilidad de ocurrencia es poco probable para productos similares (5%-30%)	Bajo	Su ocurrencia es importante, pero su los cambios que sufriría el producto (costo, calidad, alcance) es mínima
Media	La posibilidad de ocurrencia es probable para productos similares (31%-60%)	Medio	Su ocurrencia es importante, su importancia frente al producto (costo, calidad, alcance) es de toma de acciones inmediatas
Alta	La posibilidad de ocurrencia es muy probable para productos similares (61%%-90%)	Alto	Su ocurrencia es vital, su importancia frente al producto (costo, calidad, alcance) es de planes de mitigación

Muy alta	En la mayoría de las veces que se formulan productos de este tipo es probable que ocurra (>90%)	Muy alto	Su ocurrencia pone en riesgo los requisitos del producto en alguna de sus etapas
-----------------	---	----------	--

Fuente: Adaptado del módulo de Gestión del Riesgo II [7].

- Puntuación de riesgos

Para la valoración de riesgos con base en la probabilidad e impacto de los eventos, se sugiere manejar una escala de valores numéricos, que facilite calcular la puntuación de los riesgos, para posteriormente proceder con la priorización de los riesgos y estrategias de control que se consideren necesarias.

La escala sugerida se presenta a continuación:

Tabla 5. Escala para Valorar Probabilidad e Impacto de Riesgos.

PROBABILIDAD	VALOR NUMÉRICO	IMPACTO	VALOR NUMÉRICO
Muy Baja	2	Muy Bajo	2
Baja	4	Bajo	4
Media	6	Medio	6
Media Alta	8	Medio Alto	8
Alta	10	Alto	10

Fuente: Adaptado del módulo de Gestión del Riesgo II [7].

Una vez se tenga estimada la probabilidad y el impacto de cada riesgo en cada una de las etapas, se procederá a realizar el cálculo de probabilidad por impacto para cada riesgo, cuyo resultado corresponde a la Puntuación del riesgo. De acuerdo a la puntuación obtenida se realizara la clasificación del riesgo de la siguiente manera:

$$\text{Puntuación} = (\text{Valor numérico de P}) \times (\text{Valor numérico de I})$$

Donde:

P: Probabilidad

I: Impacto

Según la puntuación obtenida para cada riesgo previamente identificado, podrá clasificarse cada riesgo de la siguiente manera:

Tabla 6. Clasificación de Riesgos según Puntuación del Riesgo.

CLASIFICACION DE RIESGO	PUNTUACION DEL RIESGO
Muy Alto	Más de 70

Alto	Entre 51-- 70
Medio	Entre 31-50
Bajo	Entre 6-30
Muy Bajo	Menos de 5

Fuente: Adaptado del módulo de Gestión del Riesgo II [7].

1.5.4 Planificar la Respuesta a los Riesgos

Planificar la Respuesta a los Riesgos es el proceso de desarrollar opciones y acciones para mejorar las oportunidades y reducir las amenazas a los objetivos del proyecto [8].

Planificar la respuesta a los riesgos en la metodología QbD, se relaciona estrechamente con las estrategias de control que se ejercerán sobre cada etapa de la preformulación y formulación del producto.

Existen varias estrategias de respuesta a los riesgos. Para cada riesgo, se debe seleccionar la estrategia o la combinación de estrategias con mayor probabilidad de eficacia. Se pueden utilizar herramientas de análisis de riesgos, tales como el análisis mediante árbol de decisiones, para seleccionar las respuestas más adecuadas. Se desarrollan acciones específicas para implementar esa estrategia, incluidas estrategias principales y de refuerzo, según sea necesario [8].

1.5.4.1 Estrategias para Riesgos Negativos

- **Evitar.** Evitar el riesgo es una estrategia de respuesta a los riesgos según la cual el equipo del proyecto actúa para eliminar la amenaza o para proteger al proyecto de su impacto.
Algunos riesgos que surgen en etapas tempranas del proyecto se pueden evitar aclarando los requisitos, obteniendo información, mejorando la comunicación o adquiriendo experiencia [8].
- **Transferir:** Transferir el riesgo es una estrategia de respuesta a los riesgos según la cual el equipo del proyecto traslada el impacto de una amenaza a un tercero, junto con la responsabilidad de la respuesta. La transferencia de un riesgo simplemente confiere a una tercera parte la responsabilidad de su gestión; no lo elimina [8].
- **Mitigar.** Mitigar el riesgo es una estrategia de respuesta a los riesgos según la cual el equipo del proyecto actúa para reducir la probabilidad de ocurrencia o impacto de un riesgo. Implica reducir a un umbral aceptable la probabilidad y/o el impacto de un riesgo adverso. Adoptar acciones tempranas para reducir la probabilidad de ocurrencia de un riesgo y/o su impacto sobre el proyecto, a

menudo es más eficaz que tratar de reparar el daño después de ocurrido el riesgo [8].

- **Aceptar.** Aceptar el riesgo es una estrategia de respuesta a los riesgos según la cual el equipo del proyecto decide reconocer el riesgo y no tomar ninguna medida a menos que el riesgo se materialice [8]. Esta no se considera una buena práctica, teniendo en cuenta el ámbito y relevancia de los productos farmacéuticos y cosméticos para los posteriores procesos relacionados principalmente con producción, control de calidad y uso por parte del usuario.

1.5.4.2 Estrategias para Riesgos Positivos

- **Explotar:** Esta estrategia busca eliminar la incertidumbre asociada con un riesgo a la alza en particular, asegurando que la oportunidad definitivamente se concrete [8].
- **Mejorar:** La estrategia de mejorar se utiliza para aumentar la probabilidad y/o los impactos positivos de una oportunidad. La identificación y maximización de las fuerzas impulsoras clave de estos riesgos de impacto positivo pueden incrementar su probabilidad de ocurrencia [8].
- **Compartir:** Compartir un riesgo positivo implica asignar toda o parte de la propiedad de la oportunidad a un tercero mejor capacitado para capturar la oportunidad en beneficio del proyecto [8].
- **Aceptar:** Aceptar una oportunidad es estar dispuesto a aprovechar la oportunidad si se presenta, pero sin buscarla de manera activa [8].

Para cada riesgo, se debe escoger la estrategia a ser utilizada, la cual debe ser coherente con la estrategia de respuesta o control del riesgo.

1.5.5 Estrategias de Respuesta y Control

Algunas estrategias de respuesta se diseñan para ser usadas únicamente si se producen determinados eventos. Para algunos riesgos, resulta apropiado para el equipo del proyecto elaborar un plan de respuesta que sólo se ejecutará bajo determinadas condiciones predefinidas, cuando se prevé que habrá suficientes señales de advertencia para implementar el plan [8].

Se recomienda diseñar las estrategias de respuesta o control para los riesgos, para aquellos que hayan sido clasificados como medios, alto y muy altos, sin dejar de realizar seguimiento a los demás riesgos.

Para el diseño de las estrategias de respuesta o control se considera, que el Juicio de expertos, sería de gran valor.

El juicio de expertos constituye una entrada procedente de partes con sólidos conocimientos, respecto a las acciones a emprender en el caso de un riesgo específico y definido. La experiencia puede ser proporcionada por cualquier grupo o

persona con una formación especializada, conocimientos, habilidad, experiencia o capacitación en la elaboración de respuestas a los riesgos [8].

Controlar los Riesgos es el proceso de implementar los planes de respuesta a los riesgos, monitorear los riesgos identificados, monitorear los riesgos residuales, identificar nuevos riesgos y evaluar la efectividad del proceso de gestión de los riesgos a través del proyecto [8].

Para controlar los riesgos, se sugiere implementar un plan de control que sea coherente con el programa de aseguramiento de la calidad que se tenga establecido.

Así entonces, se sugiere que la matriz del plan de gestión de riesgos contenga al menos:

Tabla 7. Matriz de gestión de Riesgos.

Código riesgo	Descripción	Puntuación	Clasificación	Respuesta planificada	Estrategia	Plan de contingencia

Fuente: Adaptado del módulo de Gestión del Riesgo II [7].

2. RESULTADOS Y DISCUSIONES

2.1 Factores a tener en cuenta para la implementación de los lineamientos básicos en diseño y desarrollo de productos cosméticos y farmacéuticos en la etapa de preformulación y formulación aplicando los principios de Quality by Design (QbD)

A través de la implementación de los lineamientos básicos para diseño y desarrollo que se basen en la metodología Quality by Design (QbD), se espera que los productos farmacéuticos y cosméticos, desde sus etapas de preformulación y formulación, cuenten con la robustez científica, que permita asegurar la calidad del producto en las etapas productivas, de almacenamiento, comercialización y uso por parte de los usuarios, a través de una planificación estructurada que asegure la trazabilidad del proceso.

Para iniciar la implementación de los lineamientos descritos en este artículo, se debe partir de la base, que se deben generar procedimientos estándares operativos que de forma clara, especifiquen el paso a paso de las etapas que confluyen a la obtención de un producto de las características esperadas.

Dichos procedimientos deben ser elaborados por personal calificado, que conozca a profundidad, los inputs requeridos para cada etapa, la forma en la cual se debe proceder en la cada etapa, para generar outputs de valor para el proceso.

Dentro de los procedimientos operativos estándar se podrán incluir:

- Procedimiento de solicitud de producto y definición de requisitos

- Procedimiento de revisión bibliográfica
- Procedimiento de preformulación
- Procedimiento de ensayos de compatibilidad
- Procedimiento de desarrollo de producto
- Procedimiento de caracterización fisicoquímica y microbiológica del producto
- Procedimiento evaluación biológica.
- Procedimiento para determinar el espacio de diseño
- Estrategias de control y seguimiento
- Plan maestro de validación de producto
- Procedimiento para elaboración del Plan de Riesgos
- Demás procedimientos que se consideren

Para cada procedimiento operativo estándar, se deberían generar formatos, que soliciten información de relevancia científica y técnica, donde se plasme de manera clara la información bibliográfica, componente experimental del proyecto, análisis y conclusiones de resultados.

Se deberá partir de la premisa, que todo el proceso de diseño y desarrollo del producto debe tener unas características de trazabilidad, tales que cualquier etapa del proceso sea auditable y reproducible.

Se podrán identificar variables, en etapas tempranas de la planificación del diseño y desarrollo del producto, que afecten de manera positiva o negativa la implementación de los lineamientos.

2.2 Variables que pueden afectar de manera positiva o negativa la implementación del lineamiento

Para la implementación de los lineamientos descritos en este artículo, existen factores que podrían afectar de manera positiva o negativa la gestión de implementación.

2.2.1 Factores que impactarían de manera Positiva

- Conocimiento técnico, idoneidad y experiencia de los profesionales que elaboren los procedimientos operativos estándar
- Experiencia de la organización en el desarrollo de Productos farmacéuticos y/o cosméticos
- Sistema de gestión de calidad funcional, que permita la alineación del plan de implementación de QbD, con los demás procesos de la organización.
- Instalaciones y equipos que cumplan con los estándares a nivel metrológico, de instalación, operación, entre otros previamente establecidos.
- Enfoque preventivo de cada una de las etapas del proyecto, basado en la Gestión de riesgos de cada proyecto

2.2.2 Factores que impactarían de manera Negativa

- Recurso humano que no cumpla con las condiciones de formación, capacitación y/o experiencia
- Ausencia de un sistema de gestión de calidad en la compañía
- Tiempos cortos, que impidan la ejecución de los lineamientos establecidos
- Equipos, instalaciones no aptas.

3. CONCLUSIONES

El enfoque preventivo de cada proyecto, basado en la Gestión de riesgos, es de suma importancia para la industria cosmética y farmacéutica, dado que los productos que sean comercializados, deben ser seguros, eficaces y confiables para los usuarios. Este enfoque, debe conllevar a que las organizaciones realmente tengan la conciencia de autocontrol de sus procesos, lo cual puede conllevar a un adecuado control del ciclo de vida del producto.

Desde un punto de vista holístico, la implementación de QbD, necesariamente requiere que los requisitos del producto sean definidos de manera correcta, que los procesos que se llevan cabo en las etapas de preformulación y formulación de producto sean documentadas, y se tenga una gestión activa de los riesgos, lo cual llevara a un mejoramiento continuo de la metodología implementada y procesos de la organización.

Uno de los objetivos de Quality by Design es que las organizaciones generen un conocimiento profundo a nivel técnico-científico, que posteriormente se reflejara en la reproducibilidad de la calidad del producto, para de esta manera se genere confianza para los entes regulatorios.

La integración de la metodología propuesta en este artículo con conocimiento técnico-científico del producto y la experiencia del recurso humano y la organización, conllevaría a optimizar los recursos de la organización, a fin de generar productos que cumplan con los requisitos de calidad esperados.

La implementación de QbD en las etapas de Preformulación y formulación de productos farmacéuticos y cosméticos debería conllevar a la disminución del esfuerzo experimental, escalonamiento a nivel productivo, lo cual asegurara que la calidad no será probada en productos comerciales, dado que todas las etapas de validación se concentraran en las etapas de formulación y lotes piloto no comerciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. (2009). Pharmaceutical development Q8(R2). ICH. Ginebra
- [2] Aulton M.E. (2004). Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. España. Elsevier España, S.A. pp .137, 664.
- [3] Rocha, H., Cuadro, J.E., Mora, C.E. Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas masticables (Artículo científico). (2013). Departamento de Farmacia, Grupo de investigación en desarrollo y calidad de Productos Farmacéuticos y Cosméticos, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. 25 p.
- [4] Herrera M.O. Preformulación de medicamentos. En: <http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmaceutica-i/fitxers/temes/T.04-Preformulacio%20de%20medicaments.pdf> (04, 06, 2016).
- [5] García, O.F., Vallejo, B.M., Mora, C.E. La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. (2014). Departamento de Farmacia, Grupo de investigación en desarrollo y calidad de Productos Farmacéuticos y Cosméticos, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. 12p.
- [6] World Health Organization. (2011). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Forty-sixth report, Technical Report Series No. 970, Annex 3. Geneva: World Health Organization.
- [7] Adaptado del módulo de Gestión del Riesgo II, Universidad Militar Nueva Granada, Docente: Clara Cecilia Tovar Rojas, MGP, PMP.
- [8] Project Managment Institute, Inc. (2013). Guía de los fundamentos para la dirección de proyectos. Guía del PMBOK Quinta Edición. Pensilvania EE. UU. pp 227, 309-310.
- [9] Lionberger, R.A., Lee, S.L., Lee, L., Raw, A., Yu, L. Quality by Design: Concepts for ANDA´s. (2008). Office of Generic Drugs, Food and Drug Administration. Maryland. 9 p.
- [10] Marengo, D.E. (2016). Manejo de riesgos de calidad. En: enFarma, Vol.17 (2), pp. 16-25.